

Tumores del estroma gastrointestinal: experiencia en una unidad de oncología

Gastrointestinal stromal tumors: experience in an oncology unit

Ángel Darío Pinedo Vega,* Daniel Orea Estudillo,†
Edson Alquicira Alcántara,§ Alan Pérez Soriano,§ Francisco Felipe Flores Huerta,¶
Javier González Xicoténcatl,¶ Miguel Eduardo Pinedo Vega||

Palabras clave:

tumor del estroma gastrointestinal, tumor estromal, proteína KIT, tubo digestivo, tratamiento.

Keywords:

gastrointestinal stromal tumors, stromal tumor, KIT protein, digestive tract, treatment.

RESUMEN

Introducción: los tumores del estroma gastrointestinal son los tumores mesenquimales más comunes y pueden presentarse en cualquier parte del tracto digestivo. **Objetivo:** exponer la experiencia de 10 años en la Unidad de Oncología del Hospital General de Puebla “Dr. Eduardo Vázquez Navarro” en el manejo de pacientes con diagnóstico de tumores del estroma gastrointestinal. **Material y métodos:** estudio longitudinal, retrospectivo, observacional y clínico efectuado en pacientes con diagnóstico histopatológico de tumores del estroma gastrointestinal entre los meses de enero de 2012 y diciembre de 2022 en la Unidad de Oncología del Hospital General de Puebla. **Discusión:** se revisaron 24 expedientes de pacientes con diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal. Se observó una incidencia institucional de 2%. El promedio de edad al momento del diagnóstico fue de 53 años, con predominio masculino. Se realizó tratamiento quirúrgico en 96% de los casos. Se encontró una supervivencia a cinco años de 16% y se presentó recurrencia en 16% en hígado y pulmón. **Conclusiones:** los tumores del estroma gastrointestinal tienen un comportamiento impredecible. La cirugía en etapas tempranas es el tratamiento curativo. Su presentación indolente dificulta su diagnóstico hasta etapas avanzadas de la enfermedad. Los inhibidores de tirosina cinasa han mejorado la supervivencia y son una opción terapéutica en casos en los que no es posible realizar la cirugía.

ABSTRACT

Introduction: gastrointestinal stromal tumors are the most common mesenchymal tumors, they can occur anywhere in the digestive tract. **Objective:** to present the experience of 10 years in the Oncology Unit of the General Hospital of Puebla “Dr. Eduardo Vázquez Navarro” in the management of patients diagnosed with Gastrointestinal stromal tumors. **Material and methods:** longitudinal, retrospective, observational and clinical study carried out in patients with a histopathological diagnosis of Gastrointestinal stromal tumors between the months of January 2012 to December 2022 in the Oncology Unit of the General Hospital of Puebla. **Discussion:** 24 records of patients with a diagnosis of Gastrointestinal stromal tumors were reviewed. An institutional incidence of 2% was found. The average age at diagnosis was 53 years, with a male predominance. Surgical treatment was performed in 96% of the cases. A 5-year survival of 16% was found. Recurrence occurred in 16% to liver and lung. **Conclusions:** gastrointestinal stromal tumors have an unpredictable behavior. Surgery in early stages is the curative treatment. Its indolent presentation makes its diagnosis difficult until advanced stages of the disease. Tyrosine kinase inhibitors have improved survival and are a therapeutic option in cases where surgery is not possible.

* Residente de cuarto año Cirugía General.

† Médico adscrito a Cirugía Oncológica.

§ Residente de tercer año Cirugía General.

¶ Residente de cuarto año Cirugía General.

|| Ingeniero en electrónica del Hospital General.

Hospital General de Puebla “Dr. Eduardo Vázquez Navarro”.

Recibido: 08/03/2023
Aceptado: 02/05/2023



INTRODUCCIÓN

Los tumores del estroma gastrointestinal fueron descritos bajo este término a partir de 1983 y reconocidos como una entidad tumoral gastrointestinal heterogénea; se empleó este término para hacer referencia a este grupo de

neoplasias de origen mesenquimal.¹ Este tipo de tumor representa 1% de las neoplasias de tracto gastrointestinal con una incidencia aproximada de 20 casos por millón de habitantes.² Se presenta con mayor frecuencia entre los 50 y 60 años sin predominio de uno u otro sexo. Este tumor puede afectar cualquier porción

Citar como: Pinedo VÁD, Orea ED, Alquicira AE, Pérez SA, Flores HFF, González XJ, et al. Tumores del estroma gastrointestinal: experiencia en una unidad de oncología. Cir Gen. 2023; 45 (2): 76-81. <https://dx.doi.org/10.35366/111508>

del tubo digestivo y su distribución específica corresponde a 70% gástrico, 25% intestino delgado, 5% colon y recto y 2% esofágico.³ Mientras que la mayoría de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés) son esporádicos, hay reportes de asociación a síndromes familiares.⁴ Su comportamiento puede ser benigno o incluso metastásico al momento del diagnóstico. Para el diagnóstico existen múltiples opciones como tomografía computarizada o resonancia magnética; sin embargo el estándar de oro se considera la identificación de la proteína KIT (CD 117) en inmunohistoquímica, presente en este tipo de tumores hasta en 60-70%. El tratamiento estándar de un GIST sin metástasis es la resección quirúrgica completa. En caso de presentarse en etapas avanzadas de la enfermedad, el uso de terapia blanco con inhibidores de la proteína cinasa ha permitido mejorar la supervivencia y el manejo de este tipo de tumor así como disminuir su recurrencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó estudio longitudinal, retrospectivo, observacional y clínico en pacientes con diagnóstico histopatológico de GIST atendidos entre enero de 2012 y diciembre de 2022 en la Unidad de Oncología del Hospital General de Puebla. La información se obtuvo con base en historias clínicas, notas de evolución, récords quirúrgicos, reporte histopatológico e inmunohistoquímica.

Variables analizadas: incidencia, edad promedio al momento del diagnóstico, síntomas más frecuentes, método diagnóstico utilizado, localización, índice mitótico, inmunohistoquímica, tipo de cirugía realizada, supervivencia y recurrencia.

Para el manejo de datos se realizó captación de medias entre grupos independientes y se aplicó una prueba estadística paramétrica. Las variables categóricas se reportan en frecuencia y porcentajes.

RESULTADOS

Se revisaron 24 expedientes con diagnóstico de GIST confirmado por histopatología e inmunohistoquímica. En el periodo de estudio

se atendieron 1,169 pacientes con diagnóstico de neoplasia de tubo digestivo. La incidencia institucional de GIST en este tiempo corresponde a 2%.

En el periodo de estudio se encontró mayor incidencia en el año 2022 con cinco casos, 20.8% en términos relativos, 16.6% de los casos se presentó en 2018 y 2021 para cada año y 12.5% en 2016 y 2017. No hubo registro de casos en 2019 y en los periodos restantes hubo un total de solamente un caso diagnosticado (Figura 1).

Al ser una variable numérica se realizó un análisis estadístico descriptivo. La edad media al momento del diagnóstico fue 53.2 años. Los límites de edad fueron de 35 años a 75 años en su límite superior. La edad más frecuente de presentación fue a los 56 años con cinco casos presentados, lo cual coincide con la mediana estadística, y además fue un dato cercano a la edad promedio. La desviación estándar fue 11.26 años. El segundo pico se presentó a los 36 años con cuatro casos (Figura 2).

Al tratar de encontrar un comportamiento de distribución normal en los datos como consecuencia de que $n < 30$, se analizó el valor de la asimetría y curtosis. Para el caso del coeficiente asimetría se obtuvo un valor -0.13, que si bien tiende a cero, al ser menor de cero indica un pequeño sesgo de los datos hacia la derecha; mientras que la curtosis resultó en -0.85, al ser negativa la distribución fue platicúrtica.

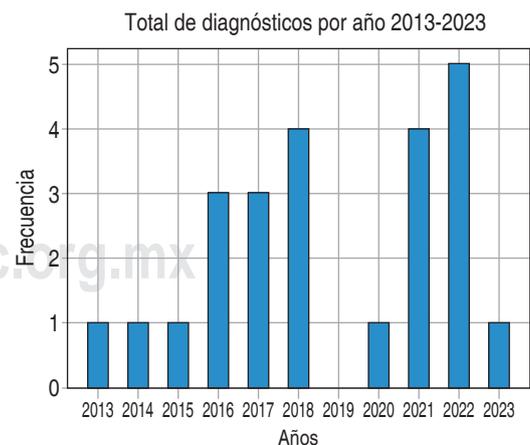


Figura 1: Incidencia anual durante el periodo de estudio.

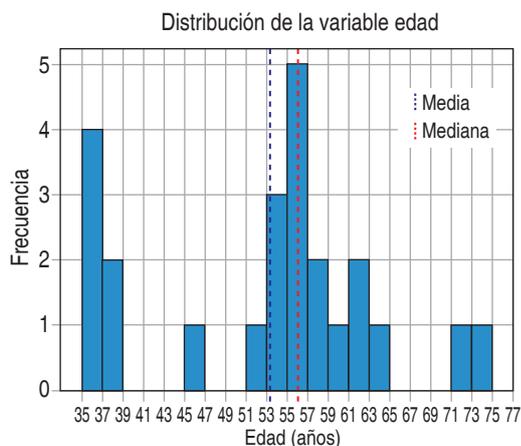


Figura 2: Frecuencia y edad al momento del diagnóstico.

Se detectó mayor incidencia en el sexo masculino con 15 casos contra nueve del sexo femenino.

Se observó que 58% inició con síntomas compatibles con dolor abdominal y pérdida ponderal; 25% inició con episodio de oclusión intestinal en el servicio de urgencias. Únicamente 12.5% presentó datos de sangrado de tubo digestivo bajo como única referencia clínica (Figura 3).

Respecto al método diagnóstico, fue más frecuente el hallazgo histopatológico posterior a la resección quirúrgica en 45% de los casos. En segundo lugar, se realizó el diagnóstico por endoscopia en 33% de los pacientes. Sólo se identificó como hallazgo tomográfico en 20% de los casos.

Se observó que la localización tumoral en esta serie fue mayor en intestino delgado con 66%. El GIST gástrico se presentó en 29% de los casos y en colon sigmoides en 4%, sin manifestarse en ninguna otra región del tubo digestivo (Figura 4).

El índice mitótico más frecuente en esta serie de casos fue bajo (de uno a dos en 50 campos) con 58%, mientras que en 29% se encontró un índice mitótico alto (> 5 en 20 campos). A su vez se detectó que 8% no mostró mitosis en el estudio histopatológico.

La inmunohistoquímica reveló presencia de proteína KIT (CD 117) en 100% de los casos estudiados; se detectaron otros marcadores como CD34 en 54% de los pacientes, mientras que *discovered on gastrointestinal stromal tumor 1* (DOG1) sólo se reportó en 4% (Tabla 1).

Los pacientes recibieron tratamiento quirúrgico en 96% de los casos; 58% se sometió a resección intestinal del segmento tumoral y entero-entero anastomosis término-terminal. Por su parte, para la localización gástrica se realizó gastrectomía total con esófago-yeyuno anastomosis. De los pacientes, 4% no acudió a recibir tratamiento posterior al diagnóstico (Figura 5).

La supervivencia a cinco años se presentó en 16% de los casos. De los pacientes, 41% se encuentran aún en seguimiento. Se observó supervivencia menor de cinco años en 41% de los pacientes.

Hubo recurrencia en 16% de los casos con actividad tumoral en hígado y pulmón.

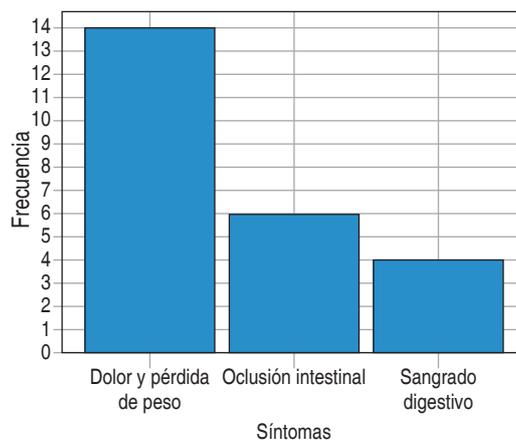


Figura 3: Frecuencia de sintomatología presentada.

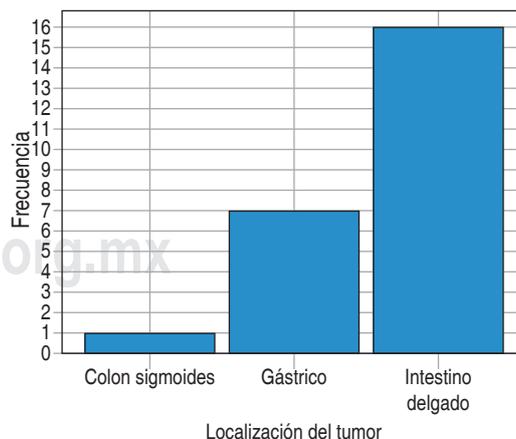


Figura 4: Localización tumoral más frecuente.

DISCUSIÓN

El tumor del estroma gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés) hace referencia a tumores mesenquimales del tracto gastrointestinal originados en las células intersticiales de Cajal.

Las células de Cajal son una estirpe celular del estroma intestinal localizada entre las capas musculares longitudinal y circular y se relacionan con la coordinación y control de la motilidad intestinal.⁵ En GIST la literatura menciona una incidencia aproximada de 0.3-2% de los tumores gastrointestinales,⁶ lo cual corresponde a lo encontrado en la unidad de oncología. Aunque la literatura describe una relación mujer-hombre 1:1, algunos estudios sugieren una tendencia mayor en el sexo masculino.⁷ En lo que respecta a esta serie, se observó que la mayoría de los casos (66.6%) corresponde a hombres en comparación con 37.5% en el sexo femenino. En términos absolutos la diferencia no es muy significativa, pues apenas alcanzó un rango de diferencia por sexo de seis casos. Algunos estudios revelan una incidencia equiprobable; sin embargo, se ha reportado una tendencia mayor en el sexo masculino.⁸ Según la literatura, la edad de presentación oscila entre 60 y 69 años⁹ e incluso hay reportes de casos en niños; sin embargo, en esta revisión se encontró su pico más alto a los 56 años, que corresponde a la edad promedio (intervalo 35-75 años), pese a esto, el segundo pico a los 36 años (16%) está bajo estudio.

Los GIST pueden aparecer en cualquier parte del tracto gastrointestinal, desde el esófago hasta el recto e incluso hay reportes de localizaciones extraintestinales como mesenterio, omento o retroperitoneo. A pesar de su amplia distribución, 50-60% se presentan en estómago, 20-30% en intestino delgado, 5% en esófago y 5% en el resto de la cavidad abdominal.

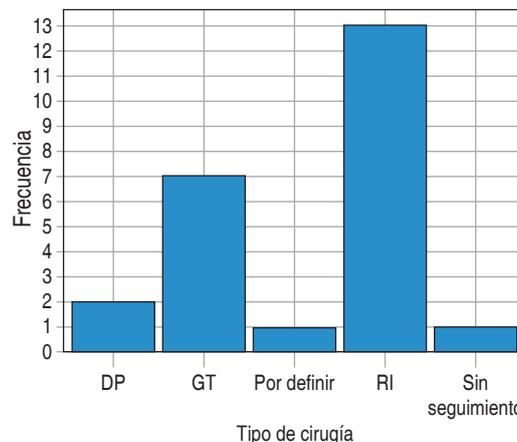


Figura 5: Tipo de cirugía realizada y su frecuencia. RI = Resección intestinal. GT = Gastrectomía total. DP = Duodenectomía parcial.

Algo que vale la pena mencionar en esta serie es que la mayor incidencia en su localización es intestinal con 66% en comparación con la localización gástrica que se encontró en 29% y su comparación con lo descrito en la literatura. Se considera que incluso a pesar del tamaño, el índice mitótico y la edad del paciente, la localización es un factor pronóstico importante, esto debido a que los tumores que se originan en intestino delgado, colon recto o mesenterio se asocian con un desenlace menos favorable que los originados en el estómago.¹⁰

Respecto a su presentación clínica, se reporta que un alto porcentaje permanece asintomático hasta observarse como hallazgo al momento de un estudio. En los pacientes sintomáticos las manifestaciones suelen ser inespecíficas y erráticas y corresponden a 70% de los pacientes con este tipo de tumor.¹¹ Se reporta la presencia de sangrado de tubo digestivo como síntoma más frecuente seguido de dolor abdominal, pérdida de peso, masa palpable, entre otros. En esta serie el síntoma más frecuente fue el dolor abdominal inespecífico y la pérdida de peso (58%) seguido de episodios de oclusión intestinal (25%) y por último, datos de sangrado de tubo digestivo (12.5%).

Histológicamente se describe el GIST como un tejido formado por células con morfología descrita en una de tres categorías: células fusiformes, epitelioides y de tipo mixto.¹² Para principios de 1990 existía confusión respecto

Tabla 1: Patrones de inmunohistoquímica.

Pacientes	Patrón de inmunohistoquímica
13	CD 117 (+) CD34 (+), CK 20 (-)
9	CD 117 (+) CD34 (-), CK 20 (-)
1	CD 117 (+) DOG1 (+) CD34 (-) Citoqueratina (-)

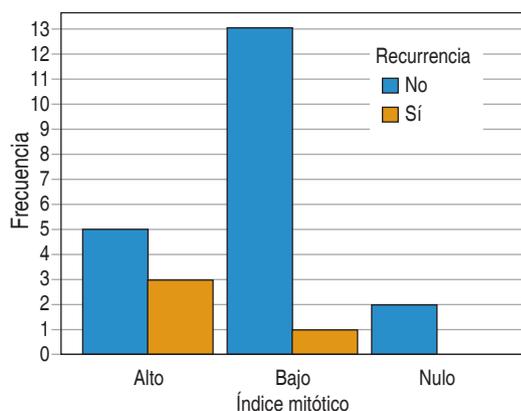


Figura 6: Relación entre índice mitótico y recurrencia.

a las líneas de diferenciación mostrada en este tipo de tumores; gracias a los estudios realizados en torno a las mutaciones en la proteína KIT y su expresión, se transformó este campo en relación con el diagnóstico del tumor.¹³ KIT es un receptor de tirosina cinasa tipo III, la cual presenta su activación con la unión del factor de células madre con posterior activación de vías de transducción de señales dando como resultado la proliferación, diferenciación, maduración y supervivencia celular, y que muestra su derivación de las células intersticiales de Cajal.¹⁴ Debido a esto, se determinó que una característica de los GIST es la expresión de CD 117 (KIT) en 90-95% de los casos seguida de CD34 en 60-70%. En esta serie se encontró positividad para CD 117 en 100% de los casos seguida de CD34 en 54% y sólo 4% para DOG1 (Tabla 1).

Debido a la inespecificidad del cuadro clínico, aproximadamente 50% de los pacientes tienen metástasis al momento del diagnóstico. Los métodos diagnósticos de imagen incluyen tomografía computarizada, resonancia magnética, PET scan (tomografía de emisión de positrones) y ultrasonido. De éstos, la tomografía parece tener mayor utilidad, además de tener la ventaja de evidenciar invasión y metástasis.¹⁵ En esta revisión se observó que 45% fue diagnóstico histopatológico posterior a la resección tumoral, mientras que 30% obtuvo diagnóstico histopatológico prequirúrgico por endoscopia y sólo 20% fue por hallazgo tomográfico.

EL GIST tiene un potencial maligno incierto. El índice mitótico en conjunto con el diámetro tumoral se ha utilizado para estratificar el riesgo

de recurrencia en este tipo de tumores. Existen reportes que indican que un índice mitótico superior a cinco mitosis/50 campos (alto) tiene riesgo de recurrencia de 86%.⁹ A su vez se reportan índices menores de cinco mitosis/50 campos (bajo) con un riesgo de recurrencia de 11%. En este estudio se encontró un índice mitótico bajo en 58%, mientras que hubo un índice alto en 29% (Figura 6). Los sitios más comunes de recurrencia son hígado (65%), peritoneo (50%), ambos (20%) En este estudio se detectó recurrencia en 16% observando actividad tumoral en hígado y pulmón.¹⁶ De este grupo de pacientes, 75% presentó índice mitótico alto, mientras que 25% mostró un índice mitótico bajo.

El tratamiento es dependiente del tamaño, localización y diseminación. La cirugía se considera el tratamiento inicial, la cual con resección completa en etapas tempranas es el estándar de oro y tiene potencial curativo si se consiguen márgenes negativos.¹⁷ La disección ganglionar regional tiene poco valor por la ausencia de metástasis a este nivel. En caso de enfermedad irreseccable, la cual se reporta en Estados Unidos entre 13 y 50%,¹⁸ o si hay alto riesgo de recurrencia se utiliza como tratamiento médico el uso de inhibidores de la tirosina cinasa (imatinib, sunitinib, regorafenib). Este tipo de fármaco se considera el tratamiento estándar en enfermedad metastásica.¹⁹ Tiene mala respuesta a la quimioterapia, mientras que la radioterapia únicamente se utiliza con fines analgésicos o en caso de hemorragia intraperitoneal.

CONCLUSIONES

Los tumores del estroma gastrointestinal tienen un comportamiento impredecible. Debido a la baja frecuencia relativa de GIST, es importante considerarlo entre las alternativas diagnósticas de los tumores abdominales para un tratamiento lo más oportuno posible. Si bien la cirugía se considera el tratamiento curativo para este tipo de tumor, debido a lo insidioso de la presentación clínica el riesgo de detectarlo en estadios avanzados es alto. La aplicación de la proteína KIT (CD 117) como marcador diagnóstico, e incluso actualmente como blanco terapéutico con el uso de medicamentos inhibidores de

tirosina cinasa, ha mejorado la supervivencia en este tipo de pacientes.²⁰ El seguimiento estrecho a largo plazo es esencial por el alto riesgo de recurrencia. Se requieren estudios en series mayores de GIST que permitan aclarar factores etiológicos y de riesgo, como en este estudio en el que la mayor frecuencia se observó en el género masculino o la presentación del tumor se detectó en edades tempranas.

REFERENCIAS

1. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol.* 2002; 33: 459-465.
2. Vargas MR, Gastón CM, Rubio JM. Tumores del estroma gastrointestinal (GIST). *FMC Form Medica Contin en Aten Primaria.* 2022; 29: 157.
3. Roberto MO, Marina GA, Fernando LM, et al. Tratamiento quirúrgico de los tumores del estroma gastrointestinal. *Ciru Espa.* 2013; 91(1):38-43. Doi: 10.1016/j.ciresp.2012.04.011
4. Gupta P, Tewari M, Shukla HS. Gastrointestinal stromal tumor. *Surg Oncol.* 2008; 17: 129-138.
5. Min KW. Gastrointestinal stromal tumor: an ultrastructural investigation on regional differences with considerations on their histogenesis. *Ultrastruct Pathol.* 2010; 34: 174-188.
6. Kersting S, Janot-Matuschek MS, Schnitzler C, Chourio Barboza DE, Uhl W, Mittelkötter U. GIST: Correlation of risk classifications and outcome. *J Med Life.* 2022; 15: 932-943.
7. Eisenberg BL, Pipas JM. Gastrointestinal stromal tumor-background, pathology, treatment. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012; 26: 1239-1259.
8. Saponara M, Pantaleo MA, Nannini M, Biasco G. Treatments for gastrointestinal stromal tumors that are resistant to standard therapies. *Futur Oncol.* 2014; 10: 2045-2059.
9. Akahoshi K, Oya M, Koga T, Shiratsuchi Y. Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor. *World J Gastroenterol.* 2018; 24: 2806-2817.
10. Joensuu H. Gastrointestinal stromal tumors. risk assessment and adjuvant therapy. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013; 27: 889-904.
11. Stamatakos M, Douzinas E, Stefanaki C, Safioleas P, Polyzou E, Levidou G, et al. Gastrointestinal stromal tumor. *World J Surg Oncol.* 2009; 7: 61.
12. Aghdassi A, Christoph A, Dombrowski F, Doring P, Barth C, Christoph J, et al. Gastrointestinal stromal tumors: clinical symptoms, location, metastasis formation, and associated malignancies in a single center retrospective study. *Dig Dis.* 2018; 36: 337-345.
13. Beham AW, Schaefer IM, Schüller P, Cameron S, Ghadimi BM. Gastrointestinal stromal tumors. *Int J Colorectal Dis.* 2012; 27: 689-700.
14. Joensuu H. Gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Ann Oncol.* 2006; 17 (Suppl. 10): x280-286.
15. Dal Corso HM, Solej M, Nano M. Giant gastrointestinal stromal tumor of the stomach in an elderly patient. *J Gastrointest Surg.* 2007; 11: 804-806.
16. Chen S, Sang K, Chen W, Jin J, Chen X, Zhu G, et al. Risk factors and prognostic analysis of gastrointestinal stromal tumor recurrence-metastasis. *Comput Math Methods Med.* 2022; 2022: 1127146.
17. Mantese G. Gastrointestinal stromal tumor: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Gastroenterol.* 2019; 35: 555-559.
18. Starczewska Amelio JM, Cid Ruzafa J, Desai K, Tzivelekis S, Muston D, Khalid JM, et al. Prevalence of gastrointestinal stromal tumour (GIST) in the United Kingdom at different therapeutic lines: an epidemiologic model. *BMC Cancer.* 2014; 14: 1-9.
19. Grignol VP, Termuhlen PM. Gastrointestinal stromal tumor surgery and adjuvant therapy. *Surg Clin North Am.* 2011; 91: 1079-1087.
20. Reichardt P, Hogendoorn PCW, Tamborini E, Loda M, Gronchi A, Poveda A, et al. Gastrointestinal stromal tumors I: pathology, pathobiology, primary therapy, and surgical issues. *Semin Oncol.* 2009; 36: 290-301.

Consideraciones y responsabilidad ética: privacidad de los datos. De acuerdo a los protocolos establecidos en nuestro centro de trabajo, se declara que se han seguido los protocolos sobre la privacidad de datos de pacientes y preservado su anonimato.

Financiamiento: no se recibió apoyo financiero para la elaboración de este trabajo.

Conflicto de intereses: ninguno de los autores tiene conflicto de intereses en la realización de este estudio.

Correspondencia:

Ángel Darío Pinedo Vega

E-mail: dario.pinedo1@hotmail.com